

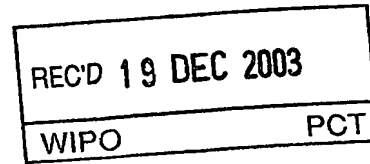
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/530818

[Handwritten signature]

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 47 633.0

Anmeldetag:

11. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber:

Studiengesellschaft Kohle mbH,
Mülheim an der Ruhr/DE

Bezeichnung:

Mischungen von chiralen Monophosphor-Verbindungen als Ligandensysteme für die asymmetrische Übergangsmetall-Katalyse

IPC:

B 01 J, C 07 B

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 9. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

[Handwritten signature]

Ebert



**Mischungen von chiralen Monophosphor-Verbindungen als Liganden
systeme für die asymmetrische Übergangsmetall-Katalyse**

5

10

15

Die vorliegende Erfindung beinhaltet den überraschenden Befund, dass Mischungen von zwei oder mehreren chiralen Monophosphor-Verbindungen (also Verbindungen mit einem P-Atom) oder Mischungen, bestehend aus mindestens einer chiralen und mindestens einer achiralen Monophosphor-Verbindung, ausgezeichnete Ligandensysteme in der asymmetrischen Übergangsmetall-Katalyse darstellen. Es handelt sich um grundsätzlich neue Verfahren auf dem Gebiet der enantioselektiven Übergangsmetall-Katalyse, bei denen bekannte oder neue chirale Mono-P-Verbindungen eingesetzt werden. Ferner handelt es sich um einen strukturell neuen Typ von chiralen Übergangsmetall-Katalysatoren, denn am Metall sind zwei (oder mehrere) unterschiedliche Monophosphor-Verbindungen, von denen mindestens eine eine chirale Monophosphor-Verbindung ist, gebunden. Solche Metall-Komplexe wurden in der Literatur noch nie erwähnt.

20

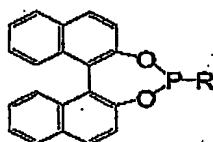
25

30

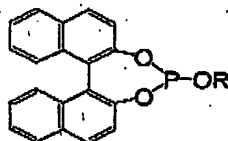
Enantioselektive Übergangsmetall-katalysierte Prozesse haben in den letzten 20 Jahren industriell an Bedeutung gewonnen, so z. B. die Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Hydrierung (B. Cornils, W. A. Hermann, Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Wiley-VCH, Weinheim (1996); W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002); R. Noyori, Angew. Chem., 114, 2108 (2002)). Die dazu erforderlichen Liganden sind häufig chirale phosphorhaltige Liganden (P-Liganden), z. B. Phosphane, Phosphonite, Phosphinite, Phosphite oder Phosphoramidite, die an den Übergangsmetallen gebunden sind. Als typische Beispiele seien Rhodium-, Ruthenium- oder Iridium-Komplexe von optisch aktiven Diphosphanen wie BINAP (A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc., 102, 7932 (1980)), DuPHOS (M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, J. Am. Chem. Soc., 117, 9375 (1995)), BICP (G. Zhu, P. Cao, Q. Jiang, X. Zhang, J. Am. Chem. Soc., 119, 1799 (1997) und BPE (M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, J. Am. Chem. Soc., 118, 5142 (1996)) erwähnt. Die Entwicklung chiraler Liganden erfordert ein kostspieliges Verfahren, bestehend aus "Design" und "trial and error" (W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002)). Eine ergänzende Suchmethode ist die sogenannte kombinatorische asymmetrische Katalyse, bei der Bibliotheken von modular aufgebauten chiralen Liganden bzw. Katalysatoren hergestellt und getestet werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit des

Auffindens eines Treffers erhöht wird (M. T. Reetz, Angew. Chem., 113, 292 (2001); S. Dahmen, S. Bräse, Synthesis, 1431 (2001)). Nachteilig bei all diesen Systemen ist der relativ hohe präparative Aufwand bei der Darstellung großer Zahlen von Liganden sowie die oftmals unzureichende Enantioselektivität, die bei der Katalyse beobachtet wird. Es ist daher nach wie vor das Ziel der industriellen und akademischen Forschung, neue, billige und besonders leistungsfähige Liganden auf möglichst einfachem Weg herzustellen.

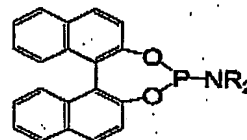
Während die meisten chiralen phosphorhaltigen Liganden chelatisierende Diphosphor-Verbindungen wie Diphosphane (W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002); R. Noyori, Angew. Chem., 114, 2108 (2002)), Diphosphite (z. B. M. T. Reetz, T. Neugebauer, Angew. Chem., 111, 134 (1999)), Diphosphinite (z. B. R. Selke, J. Organomet. Chem., 370, 249 (1989)) oder Diphosponite (z. B. M. T. Reetz, A. Gosberg, R. Goddard, S.-H. Kyung, Chem. Commun. (Cambridge), 2077 (1998)) darstellen, die das jeweilige Übergangsmetall als Chelat-Komplex binden, stabilisieren und dabei das Ausmaß der asymmetrischen Induktion bei der Katalyse bestimmen, ist vor einiger Zeit bekannt geworden, dass bestimmte chirale Monophosphonite (z. B. M. T. Reetz, T. Sell, Tetrahedron Lett., 41, 6333 (2000); C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, Chem. Commun. (Cambridge), 961 (2000)), Monophosphite (M. T. Reetz, G. Mehler, Angew. Chem., 112, 4047 (2000)) sowie Monophosphoramidite (z. B. M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, J. Am. Chem. Soc., 122, 11539 (2000)) ebenfalls effiziente Liganden sein können, so z. B. bei der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von prochiralen Olefinen. Bekannte Beispiele sind BINOL-abgeleitete Vertreter wie z. B. die Liganden I, II und III. Spektroskopische und mechanistische Studien deuten darauf hin, dass in der Katalyse jeweils zwei Mono-P-Liganden am Metall gebunden sind. Deswegen beträgt das Metall-Ligand-Verhältnis in der Regel 1 : 2. Auch manche chirale Monophosphane des Typs $R^1R^2R^3P$ können bei der Übergangsmetall-Katalyse gute Liganden sein, obgleich sie in der Regel teuer sind (z. B. W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002)).



- I a) $R = CH_3$
 b) $R = C_2H_5$
 c) $R = o-C_6H_{11}$
 d) $R = C(CH_3)_3$
 e) $R = C_6H_5$
 f) $R = Cl$



- II a) $R = CH_3$
 b) $R = C_2H_5$
 c) $R = o-C_6H_{11}$
 d) $R = C(CH_3)_3$
 e) $R = C_6H_5$
 f) $R = 2,6-(CH_3)_2-C_6H_3$
 g) $R = CH(CH_3)_2$
 h) $R = 9\text{-fluorenyl}$



- III a) $R = CH_3$
 b) $R = CH(CH_3)_2$

Monophosphor-haltige Liganden des Typs I - III sind besonders leicht zugänglich und können aufgrund des modularen Aufbaus sehr leicht variiert werden (I. V. Komarov, A. Börner, Angew. Chem., 113, 1237 (2001)). Durch Variation des Restes R in I, II oder III lässt sich eine Vielzahl von chiralen Liganden aufbauen, wodurch eine Ligandenoptimierung bei einer gegebenen Übergangsmetall-katalysierten Reaktion (z. B. Hydrierung eines prochiralen Olefins, Ketons oder Imins oder Hydroformylierung eines prochiralen Olefins) möglich ist. Leider existieren auch hier Grenzen der Methode, d. h. viele Substrate werden mit einer mäßigen oder schlechten Enantioselektivität umgesetzt, z. B. bei Hydrierungen oder Hydroformylierungen. Deshalb besteht nach wie vor der Bedarf an billigen und effektiven chiralen Liganden für die industrielle Anwendung in der Übergangsmetall-Katalyse.

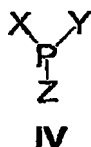
Ein zentraler Bestandteil der vorliegenden Erfindung ist der überraschende Befund, dass Mischungen von zwei oder mehreren Monophosphor-Verbindungen, von denen mindestens eine chiral ist, zu höheren Enantioselektivitäten bei Übergangsmetall-katalysierten Stoffumwandlungen führen als bei der bislang üblichen Vorgehensweise unter Verwendung eines einzigen strukturell definierten Mono-P-Liganden. Diese von uns eingesetzten Übergangsmetall-Katalysatoren, bei denen mindestens zwei unterschiedliche Mono-Phosphor-Liganden (also Verbindungen mit einem P-Atom) am Metall gebunden sind, wobei mindestens ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist, sind neu. Diese Katalysatoren lassen sich in einer großen Zahl von unterschiedlichen Reaktionstypen zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen aus prochiralen organischen Verbindungen nutzen. Die optisch angereicherten oder reinen organischen Verbindungen sind bekannterweise begehrte Produkte oder Zwischenverbindungen in der Industrie, z.B. bei der Herstellung von Pharmazeutika, Pflanzenschutzmitteln und Duftstoffen.

Theoretisch kann die Methode immer dann greifen, wenn im Übergangszustand der Reaktion mindestens zwei Monophosphor-Liganden (L) am Metall (M) des aktiven Katalysators ML_x gebunden sind. Solche Koordinationsverhältnisse sind für Metalle der Gruppen IIIb, IVb, Vb, VIb, VIIb, VIIIb, Ib und IIb sowie für die Lanthaniden und Actiniden bekannt. So kommen z. B. bei einer Mischung zwei solcher Liganden L^a und L^b drei unterschiedliche im Gleichgewicht vorliegende Katalysatoren in Frage, nämlich die traditionellen Homokombinationen ML^aL^a und ML^bL^b sowie die neuartige Heterokombination ML^aL^b (Mischkatalysator). In der Literatur findet man viele Beispiele für Homokombinationen, in jüngster Zeit z. B. die aus BINOL modular aufgebauten Monophosphonite I, Monophosphite II und das Monophosphoramidit III, die bei der Rh-katalysierten Olefinhydrierung häufig (jedoch nicht immer) hohe Enantioselektivitäten ermöglichen. Dagegen wurden Heterokombinationen ML^aL^b als Katalysatoren noch nicht beschrieben. Da in der Regel mit raschem Ligandenaustausch zu rechnen ist, dürfte ML^aL^b in Lösung kaum in reiner Form zu erzeugen sein. Das Gemisch der drei Katalysatoren kann jedoch immer dann zu einer höheren Enantioselektivität führen, wenn ML^aL^b rascher und enantioselektiver wirkt als die in reiner Form eingesetzten Katalysatoren ML^aL^a bzw. ML^bL^b , wobei die relative Menge der Liganden L^a und L^b ebenfalls eine Rolle spielen könnte.

Um dieses neue Prinzip auf dem Gebiet der asymmetrischen Übergangsmetall-Katalyse zu illustrieren, sei die enantioselektive Rh-katalysierte Olefinhydrierung eines gegebenen Substrats mit einem aus I abgeleiteten Rh-Phosphonit-Komplex beschrieben. Erhält man unter traditioneller Verwendung von I mit $R = R^1$ für die Enantioselektivität den ee-Wert x % bzw. unter traditioneller Verwendung eines Analogons I mit $R = R^2$ den ee-Wert y%, dann ergibt die Verwendung eines Gemisches aus beiden Liganden eine höhere Enantioselektivität mit dem ee-Wert z%, d. h., es gilt $z > x$ sowie $z > y$. Diese Gesetzmäßigkeit gilt allerdings nicht für beliebige Mischungen. Vielmehr wird die erhöhte Enantioselektivität immer dann beobachtet, wenn die richtige Mischung gewählt bzw. die richtige Wahl der R-Reste getroffen wird. Dies ist rasch möglich, indem z. B. Kombinationen von unterschiedlichen chiralen Phosphoniten, z. B. vom Typ I, als Mischungen getestet werden. In der Mischung können auch mehr als zwei unterschiedliche chirale Liganden, z. B. vom Typ I, verwendet werden; vorzugsweise setzt man zwei ein.

Neben Mischungen von chiralen Monophosphoniten, wobei die aus BINOL abgeleiteten Vertreter I nur eine von vielen Möglichkeiten darstellen, können auch Mischungen aus anderen chiralen Mono-P-Liganden eingesetzt werden. Beispiele sind Mischungen aus chiralen Monophosphiten, z. B. des Typs II, oder Mischungen aus Monophosphoramiditen, z. B. des Typs III. Es können aber auch chirale Phosphane, Phosphirane, Phosphinite, Phosphorigsäuretris- und bis-amide, Phosphorsäuremono- und diamide sowie Phosphorigsäurediesterfluor-

de eingesetzt werden, um nur einige zu nennen. Tatsächlich kommt jede chirale Verbindung mit einem P-Atom in Frage. In der Praxis gibt es eine Fülle von möglichen P-Liganden, deren zentrales Gerüst durch die nachfolgende Formel IV dargestellt ist.



Dabei können die Atome X, Y und Z jeweils unabhängig voneinander aus der Reihe Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) sein. An die Atome X, Y und Z sind, entsprechend ihrer Anzahl von freien Valenzen, unabhängig voneinander weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden, wie z. B. bei den schon erwähnten Beispielen I, II und III. X, Y und Z können untereinander auch durch die gebundenen Atome oder Gruppen von Atomen verbrückt sein, wobei X-P-Y auch Teil eines aromatischen Systems sein kann, wobei dann X durch eine Doppelbindung an P gebunden ist und der Substituent Z entfällt.

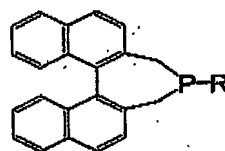
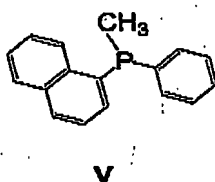
Beispielhaft seien folgende Kombinationen von Substituenten an IV genannt:

- a) X = Y = Z = C
- b) X = Y = C; Z = N
- c) X = Y = C; Z = O
- d) X = Y = C; Z = S
- e) X = Y = C; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)
- f) X = C; Y = Z = N
- g) X = C; Y = Z = O
- h) X = C; Y = Z = S
- i) X = C; Y = N; Z = O
- j) X = Y = Z = N
- k) X = Y = N; Z = O
- l) X = Y = N; Z = S
- m) X = Y = N; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)
- n) X = N; Y = Z = O
- o) X = N; Y = Z = S
- p) X = N; Y = O; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)
- q) X = Y = Z = O
- r) X = Y = O; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)

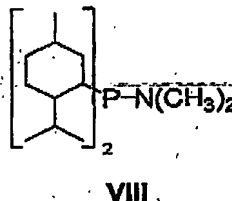
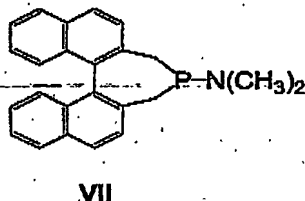
s) $X = Y = Z = S$

Weitere Beispiele für Vertreter sind Analoga von I, II und III, bei denen der axial chirale Baustein BINOL durch Derivate, substituierte Biphenole oder durch andere chirale Diole ersetzt ist. Konkrete Vertreter sind z.B. 5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-2,2'-biphenol, Hydrobenzoin, TADDOL und aus Kohlenhydraten abgeleitete Diole. Hierbei handelt es sich jedoch nur um mögliche Beispiele, deren Erwähnung keinesfalls die Breite der Möglichkeiten einschränkt. Da die Liganden IV modular aufgebaut sind, bedeutet dies, dass die jeweiligen Bausteine z. B. chirale Alkohole, chirale Diole, chirale Amine, chirale Diamine oder chirale Aminoalkohole sind, um nur die wichtigsten Möglichkeiten zu erwähnen. Bei den nachstehenden Beispielen ist die absolute Chiralität zeichnerisch nicht angegeben. Es versteht sich von selbst, dass jeder Ligand in jeder möglichen Konfiguration eingesetzt werden kann. Die Liganden werden in enantiomerenreiner oder angereicherter Form verwendet. Vorzugsweise werden enantiomerenreine Liganden benutzt.

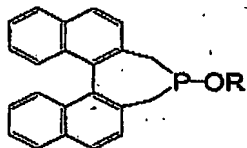
Typische Beispiele für chirale Liganden IVa sind V und VI, wobei es sich um zentrale bzw. axiale Chiralität handelt:



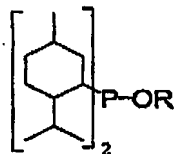
Typische Beispiele für chirale Liganden IVb sind VII und VIII:



Typische Beispiele für chirale Liganden IVc sind IX und X:



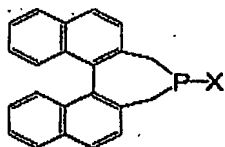
IX (R = Alkyl, Aryl)



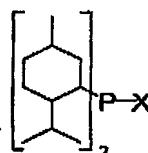
X (R = Alkyl, Aryl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVd sind die Thio-Analoga von IX und X.

5 Typische Beispiele für chirale Liganden IVe sind XI und XII:

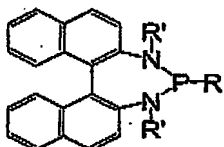
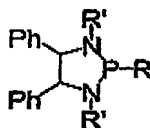


XI (X = F, Cl, Br oder I)



XII (X = F, Cl, Br oder I)

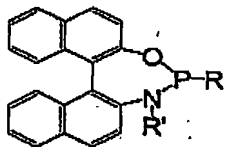
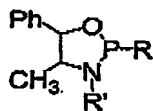
Typische Beispiele für chirale Liganden IVf sind XIII und XIV:

XIII (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)XIV (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

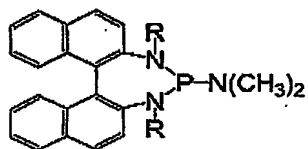
Typische Beispiele für chirale Liganden IVg und IVh sind Verbindungen I bzw. die Thio-Analoga.

15

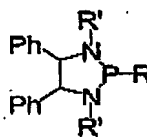
Typische Beispiele für chirale Liganden IVi sind XV und XVI:

XV (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)XVI (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVj sind XVII und XVIII:



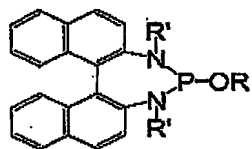
XVII (R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)



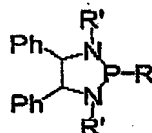
XVIII (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

5

Typische Beispiele für chirale Liganden IVk sind XIX und XX:



XIX (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

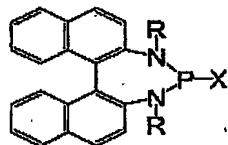


XX (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

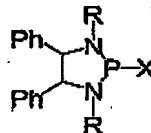
Typische Beispiele für chirale Liganden IVl sind die Thio-Analoga von XIV und XX.

10

Typische Beispiele für chirale Liganden IVm sind XXI und XXII:



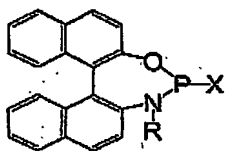
XXI (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)



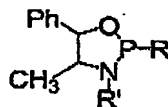
XXII (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVn und IVo sind III bzw. die Thio-Analoga von III.

Typische Beispiele für chirale Liganden IVp sind XXIII und XXIV:



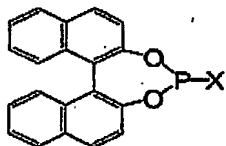
XXIII (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)



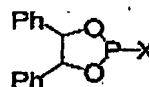
XXIV (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

5 Typische Beispiele für chirale Liganden IVg und IVs sind II bzw. die Thio-Analoga von II.

Typische Beispiele für chirale Liganden IVr sind XXV und XXVI:



XXV (X = F, Cl, Br oder I)



XXVI (X = F, Cl, Br oder I)

10

Das zugrunde liegende Prinzip der Erfindung gilt nicht nur dann, wenn die chiralen P-Liganden zur gleichen Substanzklasse gehören. Eine Steigerung der Enantioselektivität wird auch dann beobachtet, wenn es sich um die Mischung von zwei (oder mehreren) chiralen Mono-P-Liganden handelt, die zu unterschiedlichen Klassen von P-Verbindungen IV gehören.

15

Eine zweite Variante der Erfindung beinhaltet ebenfalls die Mischung von zwei verschiedenen P-Liganden, wobei der eine (wie bisher beschrieben) Chiralität beinhaltet, der andere jedoch achiral ist. Die Verwendung einer richtigen Kombination aus einem chiralen Liganden IV und einem achiralen Analogon IV führt bei der Übergangsmetall-Katalyse auch in solchen Fällen überraschenderweise zu einer höheren Enantioselektivität als bei der Verwendung des relevanten chiralen Liganden allein. In manchen Fällen kann eine solche Kombination sogar verwendet werden, um die Richtung der Enantioselektivität umzukehren.

25

Die achiralen P-Liganden lassen sich ebenfalls entsprechend durch die allgemeine Formel IV beschreiben. Es handelt sich also z. B. um achirale Phosphane, Phosphinite, Phosphonite, Phosphorsäuretris- und bisamide, Phosphorsäuremono- und diamide, um nur einige zu

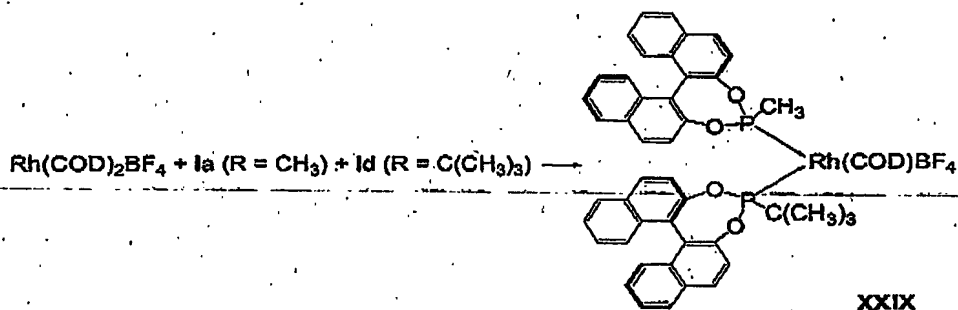
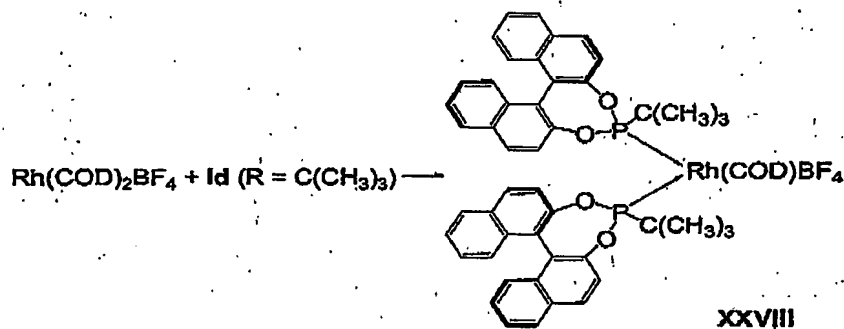
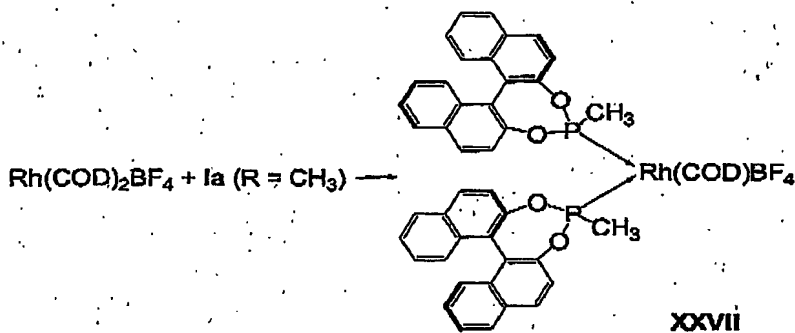
nennen. Auch Vertreter mit $X = Y = Z = \text{Halogen}$, also PF_3 , PCl_3 , PBr_3 oder PI_3 , sowie Thiophosphite $\text{P}(\text{SR})_3$, Phosphinoxide, Phosphinsulfide, Iminophosphorane, Phosphirane und Phosphinine kommen in Frage.

5 Was die Darstellung der Katalysatoren bzw. Präkatalysatoren angeht, so kommt die in der Literatur bekannte Vorgehensweise zum Tragen, die üblicherweise zur Darstellung von traditionellen Homokombinationen $\text{M}(\text{L}^a)_n$ verwendet wird. Dies bedeutet, dass die jeweilige Liganden-Mischung mit einem geeigneten Übergangsmetall-Komplex zusammengebracht wird. Die Übergangsmetall-Komplexe können gängige Salze wie MX_n ($X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{BF}_4, \text{ClO}_4, \text{RCO}_2, \text{RSO}_3, \text{acac}$) sein, z. B. $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$, $\text{Rh}(\text{acac})_3$, $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, CuBF_4 , $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$, $\text{Au}(\text{CO})\text{Cl}$, $\text{In}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$, $\text{NiCl}_2(\text{COD})$ ($\text{COD} = 1,5\text{-Cyclooctadien}$), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{PdCl}]_2$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ oder $\text{La}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, um nur einige zu nennen. Es kann sich aber auch um Metall-Komplexe handeln, die u. a. Liganden wie Olefine, Diene, Pyridin, CO oder NO tragen (um nur einige zu nennen). Letztere werden durch die Reaktion mit den P-Liganden ganz oder teilweise verdrängt. Kationische Metall-Komplexe können ebenfalls eingesetzt werden. Die Fachwelt kennt eine Vielzahl von Möglichkeiten (G. Wilkinson, Comprehensive Coordination Chemistry, Pergamon Press, Oxford (1987); B. Cornils, W. A. Herrmann, Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, VCH, Weinheim (1996)). Gängige Beispiele sind $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, $[(\text{Cymol})\text{RuCl}_2]_2$, $(\text{Pyridin})_2\text{Ir}(\text{COD})\text{BF}_4$, $\text{Ni}(\text{COD})_2$, $(\text{TMEDA})\text{Pd}(\text{CH}_3)_2$ ($\text{TMEDA} = N, N, N', N'\text{-Tetramethylethyldiamin}$), $\text{Pt}(\text{COD})_2$, $\text{PtCl}_2(\text{COD})$ oder $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$, um nur einige wenige zu nennen. Zu den Metallen zählen jene der Gruppen IIIb, IVb, Vb, VIb, VIIb, VIII, Ib und IIb des Periodensystems sowie Lanthanide und Actinide.

25 Zur Illustration und zum Nachweis, dass es sich um strukturell neuartige Katalysatoren handelt, seien die Umsetzungen von $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ mit den reinen (*R*)-konfigurierten Phosphoniten I ($R = \text{CH}_3$) und I ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) unter Bildung der traditionellen Rh-Komplexe XXVII bzw. XXVIII und die Umsetzung mit einer 1 : 1 Mischung aus beiden Liganden unter Bildung des "gemischten" Komplexes XXIX (neben den Komplexen XXVII und XXVIII) erwähnt. Die ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR Spektren des Komplexes XXIX sind charakteristisch für eine "gemischte" Verbindung, d. h. sie unterscheiden sich von den Spektren der konventionellen Komplexe XXVII und XXVIII. Isoliert man das Gemisch der Komplexe XXVII, XXVIII und XXIX, so lassen sich massenspektrometrisch (ESI-MS) alle drei Komplexe eindeutig nachweisen, wobei XXIX die Hauptkomponente ist. Was die praktische Anwendung angeht, so muss der "Misch-Komplex" XXIX nicht unbedingt von den reinen Komplexen XXVII und XXVIII getrennt werden, denn es zeigt sich anhand kinetischer Untersuchungen, dass die Mischung aus den drei Katalysatoren aktiver ist als die jeweiligen Homokombinationen XXVII und XXVIII. Analoge

NMR, und ESI-MS Untersuchungen von anderen "gemischten" Metall-Katalysatoren (Heterokombinationen) beweisen ebenfalls die einzigartige Struktur dieser Komplexe und belegen, dass es sich um eine neue Substanzklasse handelt.

5



10

Entscheidend für die Erfindung ist der unerwartete Befund, dass sich das gesamte Katalyse-Profil der traditionellen Katalysatoren, z. B. XXVII und XXVIII, stark von dem des "gemischten" Komplexes, z. B. XXIX, unterscheidet. Es zeigt sich, dass z. B. bei einer Olefin-

15

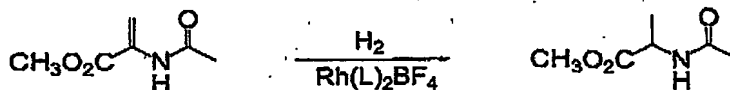
hydrierung der erfindungsgemäße Katalysator **XXIX** eine deutlich höhere Enantioselektivität bewirkt als sie bei Verwendung der traditionellen Katalysatoren **XXVII** und **XXVIII** erzielt wird. Gleichzeitig wird eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Was die praktische Seite angeht, so ist deshalb eine Trennung und Reinigung des "gemischten" Katalysators **XXIX** nicht unbedingt erforderlich, d. h. das Gemisch aus **XXIX** und **XXVII/XXVIII** kann eingesetzt werden, denn die hohe Aktivität von **XXIX** bestimmt das katalytische Ergebnis. Ein weiteres typisches Beispiel bezieht sich auf die Umsetzung von $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ mit einer 1:1 Mischung aus **Ic** und **Ila**, die zum Gemisch aus $\text{Rh}(\text{Ic})_2(\text{COD})\text{BF}_4$, $\text{Rh}(\text{Ila})_2(\text{COD})\text{BF}_4$ und $\text{Rh}(\text{Ic})(\text{Ila})(\text{COD})\text{BF}_4$ führt. Auch hier zeigen Untersuchungen, dass die Heterokombination andere spektroskopische Eigenschaften hat als die traditionellen Homokombinationen.

Die erfindungsgemäßen "Misch-Katalysatoren" auf der Basis von Heterokombinationen unterschiedlicher Mono-P-Verbindungen können mehrere chirale oder achirale P-Liganden enthalten, vorzugsweise sind es zwei verschiedene P-Liganden. Das Verhältnis der P-Liganden kann relativ zueinander im Metall-Komplex beliebig variiert werden. Handelt es sich z. B. um zwei verschiedene Liganden A und B, so kann das relative Verhältnis A : B vorzugsweise zwischen 1 : 4 und 4 : 1 variiert werden, besonders vorzugsweise wählt man ein A : B Verhältnis von ca. 1 : 1. Das Verhältnis von Metall zu Substrat bewegt sich im üblichen Rahmen, d. h. zwischen 1 : 5 und 1 : 1.000.000.

Durch das Durchsuchen von Bibliotheken von Mischungen aus zwei chiralen Mono-P-Liganden oder von Mischungen aus einem chiralen und einem achiralen P-Liganden besteht die einfache Möglichkeit, den besten Misch-Katalysator (Heterokombination) für eine gegebene Übergangsmetall-katalysierte Stoffumwandlung zu finden. Diese Vorgehensweise ist einfach und mit modernen Geräten, die in der kombinatorischen Katalyse üblich sind, rasch zu vollziehen. Dazu gehören parallelsierte Reaktoren sowie Pipettier-Roboter (M. T. Reetz, Angew. Chem., 113, 292 (2001)). Man kann aber auch sequentiell vorgehen, d.h. eine Mischung nach der anderen testen. Die erfindungsgemäße Verwendung von zwei (oder mehreren) chiralen Mono-P-Liganden oder von Mischungen aus chiralen und achiralen Mono-P-Liganden gilt für alle Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen (E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I-III, Springer, Berlin (1999)), insbesondere für asymmetrische Hydrierungen, Hydroformylierungen, Hydroborierungen, Hydrosilylierungen, Hydrovinylierungen, Hydroaminierungen, Epoxidierungen, Hydroxylierungen, Aminohydroxylierungen, Substitutionen (z. B. Allylsubstitutionen), Heck-, Stille-, Suzuki- und Negishi-Kupplungen, Michael-Additionen, Aldol-Additionen, Diels-Alder-Reaktionen, Cyclopropanierungen, CH-Einschiebungsreaktionen und 1,3-dipolare Cycloadditionen.

Beispiele

Beispiel 1: Rh-katalysierte Hydrierung von *N*-Acrylsäuremethylester unter Verwendung von Liganden des Typs I, II und III.



In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk-Gefäß unter Argon-Atmosphäre wurden eine Mischung aus 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des ersten Liganden und 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des zweiten Liganden in abs. Dichlormethan vorgelegt. Diese Lösung wurde mit 0.5 ml einer 2.0 mM Lösung von $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ in Dichlormethan versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 9 ml einer 0.112 M Lösung des Substrates in Dichlormethan zugegeben. Es wurde dreimal bis zum leichten Sieden des Lösungsmittels evakuiert und mit Wasserstoff begast. Bei 1.3 bar Wasserstoffdruck wurde für die Dauer der Reaktion gerührt. Die Umsatzbestimmung erfolgte nach Verdünnung der Reaktionslösung gaschromatographisch. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden ca. 1.5 ml der Reaktionslösung adsorptiv über wenig Kieselgel filtriert und gaschromatographisch oder mittels HPLC untersucht. Die Versuche wurden mit 20 Gefäßen parallel durchgeführt.

Zum Vergleich wurden die reinen Liganden unter sonst gleichen Bedingungen bei der Rh-katalysierten Hydrierung getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Danach sind gleich mehrere Mischkatalysatoren (Heterokombinationen) deutlich enantioselektiver (z. B. Einträge 16, 17, 40, 42, 44 und 45) als die aus traditionellen reinen Liganden aufgebauten Analoga (Einträge 1 - 14).

Tabelle 1. Rh-katalysierte Hydrierung von IVa^[a]

Eintrag	Liganden	ee [%] (Konfig.)
Homokombinationen		
1	(<i>R</i>)Ia/(<i>R</i>)Ia	91.8 (<i>S</i>)
2	(<i>R</i>)Ib/(<i>R</i>)Ib	94.4 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i>)Ic/(<i>R</i>)Ic	92.0 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i>)Id/(<i>R</i>)Id	93.3 (<i>S</i>)
5	(<i>R</i>)Ie/(<i>R</i>)Ie	72.8 (<i>S</i>)
6 ^[b]	(<i>R</i>)If/(<i>R</i>)If	7.4 (<i>S</i>)
7	(<i>S</i>)IIa/(<i>S</i>)IIa	76.6 (<i>R</i>)
8	(<i>S</i>)IIb/(<i>S</i>)IIb	83.6 (<i>R</i>)
9	(<i>R</i>)IIc/(<i>R</i>)IIc	94.6 (<i>S</i>)
10	(<i>S</i>)IId/(<i>S</i>)IId	95.4 (<i>R</i>)
11 ^[c]	(<i>S</i>)IIe/(<i>S</i>)IIe	78.6 (<i>R</i>)

Fortsetzung Tabelle 1:

Eintrag	Liganden	ee [%] (Konfig.)
Homokombinationen		
12 ^[d]	(S)IIh/(S)IIf	32.4 (R)
13	(S)IIg/(S)IIg	94.4 (R)
14	(S)IIh/(S)IIh	92.4 (R)
Heterokombinationen		
15	(R)Ia/(R)Ib	92.6 (S)
16	(R)Ia/(R)Ic	97.9 (S)
17	(R)Ia/(R)Id	97.8 (S)
18	(R)Ic/(R)Id	94.1 (S)
19	(R)Id/(R)Ie	75.8 (S)
20	(R)Id/(R)If	racemisch
21	(R)IIa/(R)IIb	80.0 (S)
22	(R)IIa/(R)IIc	76.6 (S)
23	(R)IIa/(R)IId	89.0 (S)
24	(R)IIa/(R)IIe	77.4 (S)
25	(R)IIa/(R)IIf	84.6 (S)
26	(R)IIa/(R)IIg	87.2 (S)
27	(R)IIb/(R)IIc	79.0 (S)
28	(R)IIb/(R)IId	91.2 (S)
29	(R)IIb/(R)IIe	80.8 (S)
30	(R)IIb/(R)IIg	90.0 (S)
31	(R)IId/(R)IIc	94.2 (S)
32	(R)IId/(R)IIe	92.2 (S)
33	(R)IIe/(R)IIc	73.6 (S)
34	(R)IIg/(R)IIc	94.6 (S)
35	(R)IIg/(R)IId	94.8 (S)
36	(R)IIg/(R)IIe	91.2 (S)
37	(R)Ia/(R)IIa	81.9 (S)
38	(R)Ia/(R)IIc	94.4 (S)
39	(R)Ia/(R)IId	93.0 (S)
40	(R)Ic/(R)IIa	96.4 (S)
41	(R)Ic/(R)IId	91.8 (S)
42	(R)Id/(R)IIa	98.0 (S)
43	(R)Id/(R)IIc	94.6 (S)
44	(R)Id/(R)IIh	97.2 (S)
45	(R)Ic/(R)IIh	95.6 (S)

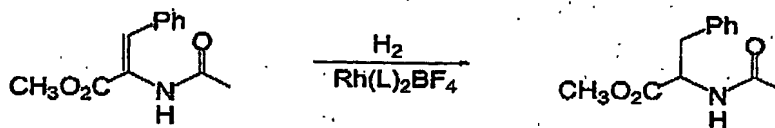
5. [a] Rh/Substrat-Verhältnis 1 : 1000; Rh/P-Verhältnis 1 : 2; Solvens: CH₂Cl₂; p(H₂): 1.3 bar; T: 20 °C; Reaktionszeit: 20 h; Umsatz: 100%.

[b] Umsatz: 1%.

[c] Umsatz: 93%.

[d] Umsatz: 62%.

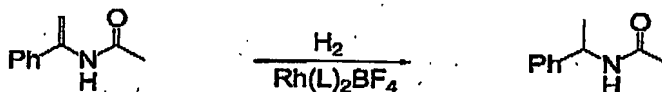
Beispiel 2: Rh-katalysierte Hydrierung von Phenyl-*N*-acrylsäuremethylester unter Verwendung von Liganden des Typs I.



In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk-Gefäß unter Argon-Atmosphäre wurde eine Mischung aus 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des ersten Liganden und 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des zweiten Liganden in abs. Dichlormethan vorgelegt. Diese Lösung wurde mit 0.5 ml einer 2.0 mM Lösung von $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ in Dichlormethan versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 9 ml einer 0.112 M Lösung des Substrates in Dichlormethan zugegeben. Es wurde dreimal bis zum leichten Sieden des Lösungsmittels evakuiert und mit Wasserstoff begast. Bei 1.3 bar Wasserstoffdruck wurde für die Dauer der Reaktion gerührt. Die Umsatzbestimmung erfolgte nach Verdünnung der Reaktionslösung gaschromatographisch. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden ca. 1.5 ml der Reaktionslösung adsorptiv über wenig Kieselgel filtriert und gaschromatographisch oder mittels HPLC untersucht. Die Versuche wurden mit 20 Gefäßen parallel durchgeführt.

Die gemessenen Enantioselektivitäten bei 100% Umsatz sind wie folgt: $(R)\text{Ia}/(R)\text{Id}$: ee = 96.7% (S); $(R)\text{Ia}/(R)\text{Id}$: ee = 99.2% (S); $(R)\text{Ib}/(R)\text{Id}$: ee = 94.6% (S) gegenüber $(R)\text{Ia}/(R)\text{Ia}$: ee = 89.9% (S); $(R)\text{Ib}/(R)\text{Ib}$: ee = 89.2% (S); $(R)\text{Id}/(R)\text{Id}$: ee = 69.1% (S).

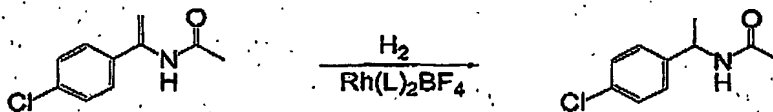
Beispiel 3: Rh-katalysierte Hydrierung von 1-*N*-Acylaminostyrol unter Verwendung von Liganden des Typs I.



Analog zur Vorschrift in Beispiel 1 wurde eine Mischung aus 0.5 ml einer 2 mM Lösung von $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ in trockenem CH_2Cl_2 , 0.25 ml einer 4 mM Lösung eines Phosphonits I und 0.25 ml einer 4 mM Lösung eines zweiten Phosphonits I in CH_2Cl_2 hergestellt. Dies führte zur Änderung der Farbe von orange nach gelb. Nach der Zugabe von 1-*N*-Acylaminostyrol (0.5 mM) in 1 ml CH_2Cl_2 wurde die Reaktionslösung 22 Stunden bei 30 °C und 1.5 bar H_2 -Druck gerührt. Die GC-Analyse gibt den Umsatz und den ee-Wert an.

Die gemessenen Enantioselektivitäten bei > 95% Umsatz sind wie folgt: $(R)\text{Ia}/(R)\text{Id}$: ee = 96.1% (S) gegenüber $(R)\text{Ia}/(R)\text{Ia}$: ee = 75.6% (S); $(R)\text{Id}/(R)\text{Id}$: ee = 13.2% (S), Umsatz 83%.

Beispiel 4: Rh-katalysierte Hydrierung von 1-*N*-Acylamino-1-*p*-chlor-phenylethylen.



- 5 Die Hydrierungen erfolgen analog zur Vorschrift in Beispiel 3. Die gemessenen Enantioselektivitäten bei > 95% Umsatz sind wie folgt: (*R*)**1a**/*(R)***1d**: ee = 95.0% (*S*) gegenüber (*R*)**1a**/*(R)***1a**: ee = 73.0% (*S*) und (*R*)**1d**/*(R)***1d**: ee = 16.2% (*S*), Umsatz 79%.

10 **Beispiel 5:** Variation des Verhältnisses der beiden P-Liganden **1a** und **1d** bei der Rh-katalysierten Hydrierung von 1-*N*-Acylaminostyrol.

15 Die Hydrierungen wurden wie in Beispiel 3 durchgeführt, jedoch unter Variation des relativen Verhältnisses von **1a** und **1d**. Dabei wurde das Rh : P-Verhältnis bei 1 : 2 und das Rh : Substrat-Verhältnis bei 1 : 500 konstant gehalten. Die mittels GC bestimmten Enantioselektivitäten bei Umsätzen von > 95% sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

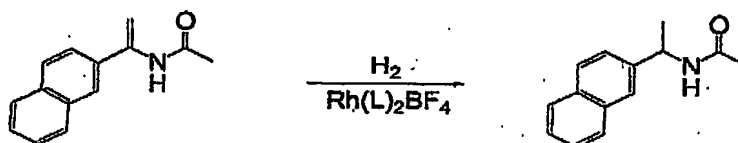
Tabelle 2. Einfluss des Verhältnisses **1a** : **1d** auf die Enantioselektivität der Hydrierung von **1a**^[a]

Eintrag	Liganden (<i>R</i>) 1a / <i>(R)</i> 1d	ee [%] (Konfig.)
1 ^[b]	1 : 5	95.4 (<i>S</i>)
2	1 : 3	97.4 (<i>S</i>)
3	1 : 2	97.2 (<i>S</i>)
4	1 : 1	96.4 (<i>S</i>)
5	2 : 1	88.8 (<i>S</i>)
6	3 : 1	85.0 (<i>S</i>)
7	5 : 1	81.2 (<i>S</i>)

20 ^[a] In allen Fällen betrug das Rh/((*R*)**1a**/*(R)***1d**)-Verhältnis 1 : 2 und das Rh/Substrat-Verhältnis 1 : 500. Solvens: CH_2Cl_2 ; $p(H_2)$: 1.5 bar; T: 20 °C; Reaktionszeit: 1 h; Umsatz: 100%.

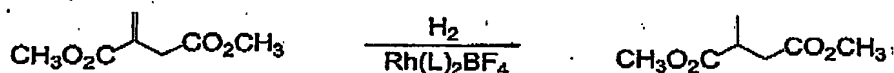
^[b] Umsatz: 95%.

Beispiel 6: Rh-katalysierte Hydrierung von 1-N-Acylamino-1-naphthylethylen unter Verwendung von Liganden des Typs I.



Die Hydrierungen erfolgten analog zur Vorschrift in Beispiel 3: Die gemessenen Enantioselektivitäten bei > 95% Umsatz sind wie folgt: (R)Ia/(R)Id: ee = 97.0% (S) gegenüber (R)Ia/(R)Ia: ee = 78.2% (S) und (R)Id/(R)Id: ee = <3% (S), Umsatz 35%.

Beispiel 7: Rh-katalysierte Hydrierung von Itaconsäuredimethylester unter Verwendung von Liganden des Typs I.



Die Hydrierung erfolgte analog zur Vorschrift in Beispiel 1. Die mittels GC bestimmten Enantioselektivitäten bei quantitativem Umsatz sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Rh-katalysierte Hydrierung von VIII^[a]

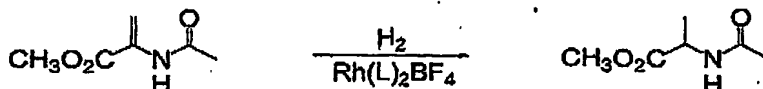
Eintrag	Liganden	ee [%] (Konfig.)
Homokombinationen		
1	(R)Ia/(R)Ia	90.2 (R)
2	(R)Ib/(R)Ib	71.4 (R)
3	(R)Ic/(R)Ic	21.9 (R)
4	(R)Id/(R)Id	57.3 (R)
5	(R)Ie/(R)Ie	28.8 (R)
Heterokombinationen		
6	(R)Ia/(R)Ib	82.4 (R)
7	(R)Ia/(R)Ic	88.6 (R)
8	(R)Ia/(R)Id	96.4 (R)
9	(R)Ib/(R)Id	92.2 (R)
10	(R)Ic/(R)Id	69.1 (R)
11	(R)Ic/(R)Ie	50.0 (R)
12	(R)Id/(R)Ie	57.4 (R)

^[a] In allen Fällen betrug das Rh/P-Verhältnis 1 : 2 und das Rh/Substrat-Verhältnis 1 : 1000. Solvens: CH₂Cl₂; p(H₂): 1.3 bar; T: 20 °C; Reaktionszeit: 20 h; Umsatz: 100%.

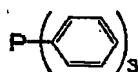
Die quantitative Hydrierung kann auch bei Reduzierung des Rh/Substrat-Verhältnisses unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Bei Rh : Substrat = 1 : 6000 beträgt der

ee-Wert 95.8%(*R*); bei 1 : 10.000 beträgt der ee-Wert 95.4%(*R*); bei 1 : 20.000 beträgt der ee-Wert 94.6%(*R*).

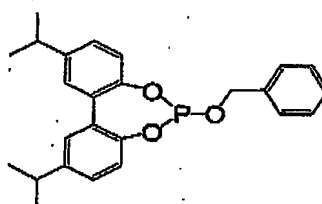
Beispiel 8: Rh-katalysierte Hydrierung von *N*-Acylaminoacrylsäuremethylester unter Verwendung von chiralen Phosphoniten I, Phosphiten II, Phosphoramiditen III und achiralen Mono-P-Liganden.



Die Bedingungen der Hydrierungen wurden wie in Beispiel 1 gewählt, wobei ein chiraler (Verbindung I oder II) und ein achiraler P-Ligand (Verbindung XXX oder XXXI) im Verhältnis von 1 : 1 eingesetzt wurden.



XXX



XXXI

Die Ergebnisse der Hydrierung bei quantitativem Umsatz sind wie folgt:

(*R*)Ia/XXX: ee = 19.6%(*R*);

(*R*)IIa/XXX: ee = 10.0%(*R*);

(*R*)IIId/XXX: ee = 45.4%(*R*);

(*R*)Id/XXXI: ee = 96.4%(*S*);

(*R*)IIId/XXXI ee = 90.0%(*S*).

Beispiel 9: Herstellung und Charakterisierung des Katalysatorsystems $\text{Rh}[\text{Ia}][\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4$ + $\text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ + $\text{Rh}[\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$.

Die Mischung von (*R*)Ia (13.2 mg; 0.04 mmol) und (*R*)Id (14.9 mg; 0.04 mmol) in CD_2Cl_2 (1 ml) wurde mit $\text{Rh}[\text{COD}]_2\text{BF}_4$ (16.2 mg; 0.04 mmol) in CD_2Cl_2 (1 ml) behandelt. Die ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR Spektren zeigen die Anwesenheit der beiden Homokombinationen $\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (XXVII) und $\text{Rh}[(\text{R})\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (XXVIII) und der Heterokombination $\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}][(\text{R})\text{Id}]\text{BF}_4$ (XXIX) im Verhältnis von etwa 20 : 20 : 60. Die charakteristischen Peaks und Verteilungen im ^{31}P -Spektrum sind wie folgt:

^{31}P NMR (121.5 MHz, 223K, CD_2Cl_2 , rel. ext. 85% H_3PO_4):

	δ_{P} (Ia)	δ_{P} (Id)	J_{RhP} , Hz	J_{PP} , Hz	%
$\text{Rh}[(R)\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$	189.8		206		18
$\text{Rh}[(R)\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$		204.8	207		23
$\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4$ (1. Isomer)	187.0	208.3	208, 210	38	15
$\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4$ (2. Isomer)	202.4, 201.8		201, 212	40	44

Beispiel 10: Herstellung, Isolierung und Charakterisierung des Katalysatorsystems
 $\text{Rh}[\text{Ia}][\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ mittels ESI-MS.

5 Eine Mischung von (R)Ia (32.6 mg; 0.1 mmol) und (R)Id (36.9 mg; 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei -78°C mit $\text{Rh}[\text{COD}]_2\text{BF}_4$ (40.7 mg; 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel auf 5 ml eingeeengt und mit 15 ml Pentan ein gelber Feststoff ausgefällt. Dieser wurde dreimal mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Im ESI-MS-Spektrum lassen sich Fragmente der in Beispiel 9 beschriebenen Komplexe nachweisen, wobei der Komplex XXIX der Heterokombination die Hauptkomponente darstellt. Das ^{31}P -NMR-Spektrum in CD_2Cl_2 zeigt dieselben Signale, die bereits in Beispiel 9 beschrieben und zugeordnet sind.

$\text{Rh}[(R)\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (XXVII):

15 MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 763$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(R)\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (XXVIII):

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 847$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4$ (XXIX):

20 MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 805$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

Beispiel 11: Untersuchung einer Mischung von $\text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ und $\text{Rh}[\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$

25 Eine Lösung von $\text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (3.3 mg; 0.0034 mmol; 0.5 ml CD_2Cl_2) und eine Lösung von $\text{Rh}[\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (3.5 mg; 0.0034 mmol; 0.5 ml CD_2Cl_2) wurden gemischt. Das Gemisch wurde ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht. Es zeigt sich anhand der Signale (analog zu Beispiel 9), dass dieselben Komponenten $\text{Rh}[(R)\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (XXVII), $\text{Rh}[(R)\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (XXVIII) und $\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}]\text{BF}_4$ (XXIX) wie in Beispiel 9 vorliegen.

Beispiel 12: Herstellung, Isolierung und Charakterisierung des Katalysatorsystems $\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}][\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[(\text{R})\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ mittels ESI-MS.

Eine Mischung von (R)Ia (29.4 mg; 0.09 mmol) und (R)Ic (35.5 mg; 0.09 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei -78°C mit $\text{Rh}[\text{COD}]_2\text{BF}_4$ (36.5 mg; 0.09 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel auf 5 ml eingeeengt und mit 15 ml Pentan ein gelber Feststoff ausgefällt. Dieser wurde dreimal mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Im ESI-MS-Spektrum lassen sich die folgenden Fragmente nachweisen:

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 763$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 897$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD} - 2\text{H}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}][(\text{R})\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 831$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

Beispiel 13: Herstellung, Isolierung und Charakterisierung des Katalysatorsystems $\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}][\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[(\text{R})\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ mittels ESI-MS.

Eine Mischung von (R)Ia (44.6 mg; 0.13 mmol) und (R)Ic (51.8 mg; 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei -78°C mit $\text{Rh}[\text{COD}]_2\text{BF}_4$ (52.8 mg; 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel auf 5 ml eingeeengt und mit 15 ml Pentan ein gelber Feststoff ausgefällt. Dieser wurde dreimal mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Im ESI-MS-Spektrum lassen sich die folgenden Fragmente nachweisen:

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 795$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

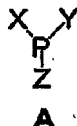
MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 897$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD} - 2\text{H}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}][(\text{R})\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 845$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD} - 2\text{H}$].

Patentansprüche

1. Ein chiraler Übergangsmetall-Katalysator, dadurch gekennzeichnet, dass am Metall mindestens zwei strukturell unterschiedliche Mono-Phosphor-Liganden gebunden sind, wobei mindestens ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist.
2. Katalysator nach Anspruch 1, wobei genau ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist.
3. Katalysator nach Anspruch 1, wobei mindestens zwei Mono-Phosphor-Liganden chiral sind.
4. Katalysator nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei die Mono-Phosphor-Liganden jeweils unabhängig voneinander vom Typ A sind,

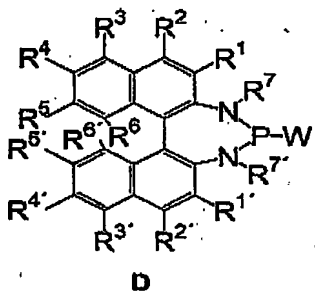
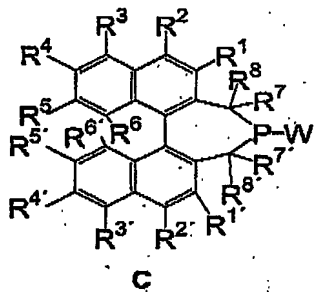
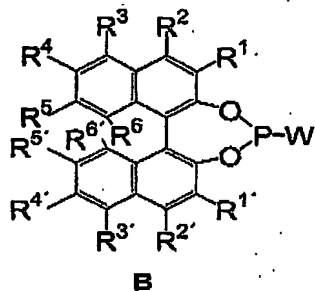


wobei die Atome X, Y und Z jeweils unabhängig voneinander aus der Reihe Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) sind, an die, entsprechend ihrer Anzahl von freien Valenzen, unabhängig voneinander weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden sind,

wobei X, Y und Z untereinander auch durch die gebundenen Atome oder Gruppen von Atomen verbrückt sein können,

wobei X-P-Y auch Teil eines aromatischen Systems sein kann, wobei dann X durch eine Doppelbindung an P gebunden ist und der Substituent Z entfällt.

5. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 3, wobei die Mono-Phosphor-Liganden Phosphane, Phosphite, Phosphonite, Phosphinite, Phosphorigsäuretrisamide, Phosphorigsäuremonoesterdiamide, Phosphorigsäurediesteramide, Phosphonigsäurediamide, Phosphinigsäureamide, Phosphonigsäuremonoesteramide, Phosphorigsäurehalogenide, Phosphorigsäurediamidhalogenide, Thiophosphite, Thiophosphorigsäuretriester, Thiophosphorigsäuremonoesterdiamide oder Thiophosphorigsäurediesteramide sind.
6. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 5, wobei die chiralen Liganden Mono-P-Verbindungen vom Typ B, C oder D sind,



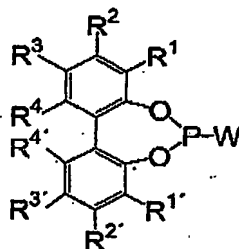
wobei W für Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) steht und an W entsprechend seiner Anzahl von freien Valenzen weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden sind,

und wobei die Reste $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}, R^{6'}, R^{7'}$ und $R^{8'}$ unabhängig voneinander aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, gesättigte und ungesättigte lineare und verzweigte C_1 - C_{50} Alkyl-, C_1 - C_{50} Aryl-, C_1 - C_{50} Heteroaryl-, Alkynyl-, Silyl-, Nitro-, Nitril-, Ester-, Carboxyl-, Carbonyl-, Amid-, Amino-, Hydroxy-, Alkoxy-, Sulfid- und Selenidgruppen sind,

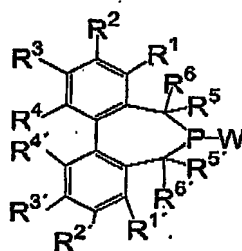
wobei $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}, R^{6'}, R^{7'}$ und $R^{8'}$ ihrerseits weitere Substituenten tragen oder funktionalisiert sein können,

und wobei einzelne oder mehrere Kohlenstoffatome der Binaphthylgerüste unabhängig voneinander durch die Heteroatome Si, O, N oder S ersetzt sein können.

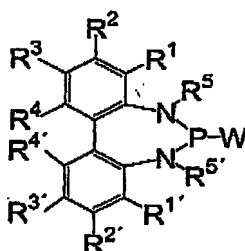
7. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 5, wobei die chiralen Liganden Mono-P-Verbindungen vom Typ E, F oder G sind,



E



F

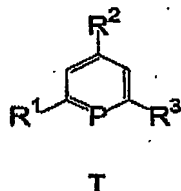
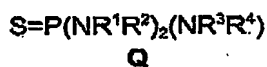
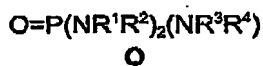
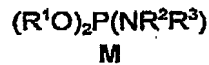
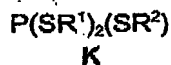
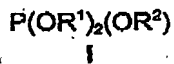


G

wobei W für Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) steht und an W entsprechend seiner Anzahl von freien Valenzen weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden sind,
und wobei die Reste $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^1', R^2', R^3', R^4', R^5'$ und R^6' unabhängig voneinander aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, gesättigte und ungesättigte lineare und verzweigte C_1-C_{50} Alkyl-, C_1-C_{50} Aryl-, C_1-C_{50} Heteroaryl-, Alkynyl-, Silyl-, Nitro-, Nitril-, Ester-, Carboxyl-, Carbonyl-,

Amid-, Amin-, Hydroxy-, Alkoxy-, Sulfid- und Selenidgruppen sind, wobei $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ und R^6 ihrerseits weitere Substituenten tragen oder funktionalisiert sein können, und wobei einzelne oder mehrere Kohlenstoffatome der Biphenylgerüste unabhängig voneinander durch die Heteroatome Si, O, N oder S ersetzt sein können.

8. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 7, wobei mindestens ein achiraler Ligand eine Mono-P-Verbindung vom Typ H-T



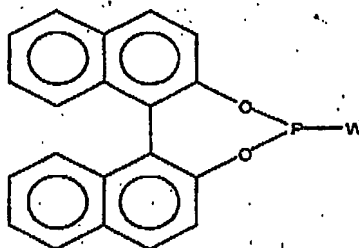
ist,

wobei die Reste R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, gesättigte und ungesättigte lineare und verzweigte C_1 - C_{50} Alkyl-, C_1 - C_{50} Aryl-, C_1 - C_{50} Heteroaryl-, Alkynyl-, Silyl-, Nitro-, Nitril-, Ester-, Carboxyl-, Carbonyl-, Amid- und Selenidgruppen sind,

wobei R^1, R^2, R^3 und R^4 ihrerseits weitere Substituenten tragen, funktionalisiert oder verbrückt sein können.

9. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 8, wobei das Übergangsmetall ein Metall der Gruppen IIb, IVb, Vb, VIb, VIIb, VIII, Ib oder IIb des Periodensystems oder ein Lanthanid oder Actinid ist.

10. Katalysator nach Anspruch 9, wobei das Übergangsmetall Rh, Ir, Ru, Ni, Pd oder Pt ist.
11. Katalysator nach Ansprüchen 3-10, wobei als chirale Mono-Phosphor-Liganden mindestens zwei Liganden des Typs



verwendet werden, wobei W unabhängig voneinander CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n\text{-C}_6\text{H}_{11}$ oder OCH_3 ist.

12. Verfahren zur katalytischen Herstellung von chiralen organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass in einer chemischen Reaktion aus prochiralen organischen Verbindungen in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators gemäß Ansprüchen 1-11 die chiralen organischen Verbindungen dargestellt werden.
13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die chemische Reaktion eine Hydrierung ist.
14. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die chemische Reaktion eine Hydroformylierung ist.
15. Verfahren nach Anspruch 12, wobei es sich bei der chemischen Reaktion um eine Hydroborierung, Hydrosilylierung, Hydrovinylierung, Hydroaminierung, Epoxidierung, Hydroxylierung, Aminohydroxylierungen, Substitution, Allylsubstitution, Heck-Kupplung, Stille-Kupplung, Suzuki-Kupplung, Negishi-Kupplung, Michael-Addition, Aldol-Addition, Diels-Alder-Reaktion, Cyclopropanierung, CH-Einschleibungsreaktion oder 1,3-dipolare Cycloaddition handelt.

5

Zusammenfassung

10

Bestimmte chirale Übergangsmetall-Katalysatoren, bei denen am Metall mindestens zwei strukturell unterschiedliche Mono-Phosphor-Liganden gebunden sind, von denen mindestens ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist, eignen sich als Katalysatoren zur Verwendung in asymmetrischen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen und liefern dabei bessere Enantioselektivitäten als sie bei Verwendung nur eines einzigen strukturell definierten Liganden erreicht werden können.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.